


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61K 9/20, 9/46	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/ 01936 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. April 1987 (09.04.87)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP86/00551 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. September 1986 (20.09.86) (31) Prioritätsaktenzeichen: 4153/85-8 (32) Prioritätsdatum: 25. September 1985 (25.09.85) (33) Prioritätsland: CH (71)(72) Anmelder und Erfinder: GERGELY, Gerhard [AT/AT]; Gartengasse 8, A-1050 Wien (AT). (72) Erfinder;und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : GERGELY, Thomas [AT/AT]; GERGELY, Irmgard [AT/AT]; Gartengasse 8, A-1050 Wien (AT). (74) Anwalt: BUECHEL, Kurt, F.; Bergstrasse 297, FL-9495 Triesen (LI).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: DESINTEGRATION TABLET AND PROCESS FOR ITS MANUFACTURE (54) Bezeichnung: ZERFALLSTABLETTE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG (57) Abstract <p>A desintegration tablet contains the filler material in a form and/or size which when coming in contact with water at ambient temperature dissolves so slowly that the water absorption and the action of the desintegration agent are not affected. The grains are either coated with a layer of a slowly dissolving substance, in particular a colloid or pseudo-colloid, or consists of a crushed melted substance having a grain size preferably of between 0.2 and 0.6 mm, e.g. mannitol, sorbitol and/or xylitol.</p> (57) Zusammenfassung <p>Eine Zerfallstablette enthält den Füllstoff in einer Form und/oder Grösse, die beim Kontakt mit Wasser von Raumtemperatur so langsam löslich ist, dass die Wasseraufnahme und Wirkung des Sprengmittels nicht beeinträchtigt wird. Die Körner sind entweder von einer Schicht eines langsam löslichen Stoffes, insbesondere eines Kolloids oder Pseudokolloids überzogen, oder bestehen aus einer, vorzugsweise auf 0,2 bis 0,6 mm Korngrösse, zerkleinerten Schmelze, z.B. aus Mannitol, Sorbitol und/oder Xylitol.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

Zerfallstablette und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft eine wenigstens je einen langsam, bzw. schwer löslichen pharmazeutischen Wirkstoff und ein Sprengmittel enthaltende Tablette, sowie eine besondere Form der Tablette, und schliesslich ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Eine solche Tablette ist z.B. aus der EP-A-52,076 oder der GB-C-825,892 bekanntgeworden.

Zu festen Körpern komprimierte Presslinge, wie sie in der Pulvertechnologie üblich sind, sollen nämlich in vielen Fällen zwar hart und mechanisch stabil sein, trotzdem aber in Wasser innerhalb kurzer Zeit in die Tabletten-Komponenten zerfallen, um die Wirkstoffe freizugeben und deren Kontakt mit Wasser oder mit Körperflüssigkeit zu ermöglichen.

Zu diesem Zweck werden, seitdem es Komprimat gibt, die verschiedensten Stoffe eingebaut, um den Zerfall solcher Stoffe herbeizuführen. Der erste und klassisch verwendete Stoff war Stärke. Heute gibt es eine Unzahl von Stoffen, die für den Zerfall von Tabletten verwendet werden, wie z.B. fein disperse Kieselsäure, Mikrozellulose, oder insbesondere Polyvinylpyrrolidon, das unzweifelhaft die beste Zerfallswirkung zeigt. Die mechanische Wirksamkeit all dieser Sprengmittel ist jedoch stark abhängig von der Wasserlöslichkeit der Komprimat-Inhaltsstoffe. Paradoxe Weise wird die Auswahl eines geeigneten Sprengmittels schwieriger und der Zerfall solcher Komprimat langsamer und unzuverlässiger, je grösser die Wasserlöslichkeit der Inhalts- oder Begleitstoffe ist. Dies ist möglicherweise dadurch bedingt, dass die an der Komprimatoberfläche entstehende, konzentrierte und daher oft hochviskose (z.B. Zucker!) Lösung solcher Stoffe die Kapillaren des Sprengmittels unmittelbar verschliesst und verstopft.

Man führte zwar früher die Wirkungsweise solcher Sprengmittel auf ihre Quellwirkung zurück; heute ist man allerdings eher der Meinung, dass es an den Sprengmittelteilen angreifende kapillaraktive Kräfte sind, die an gewissen Stellen der Tablette die Bindungskräfte herabsetzen und den Zerfall herbeiführen. Wahrscheinlich wird aber trotzdem zusätzlich zur kapillaraktiven Wirkung eine Volumsvermehrung zum Zerfall der Tablette notwendig sein, sodass es sich um das Zusammenwirken mehrerer Faktoren handelt. Nun wird aber die Kapillaraktivität, die kaum messbar ist, durch sehr viele Einflüsse bei der Herstellung von Präparaten oder beim Pressen der Tabletten negativ beeinflusst. Vor allem sind es höhere Pressdrücke, Granulierungshilfsmittel etc., die die Kapillaren verschliessen und dadurch die Sprengwirkung herabsetzen.

Durch diese und andere Umstände war es bisher kaum möglich, Tabletten, die grössere Mengen wasserlöslicher Kohlehydrate enthalten, zum raschen Zerfall zu bringen. Andererseits besteht aber in der modernen pharmazeutischen Technologie der Wunsch nach solchen Tabletten, die sowohl oral angenehm eingenommen werden können, als auch in Wasser rasch zerfallen, wobei ihre Bestandteile sich entweder auflösen oder zumindest dispergiert bleiben und ein Getränk ergeben. Diesen Wunsch konnten aber die Tabletten nach den beiden eingangs erwähnten Schriften vom Stande der Technik nicht entsprechen. Es war nämlich bisher kaum möglich, ein Zwischenglied zwischen der normalen Tablette oder Kapsel, die entweder geschluckt wird oder in Wasser lediglich zerfällt, und einer sich auflösenden, ein wohlschmeckendes Getränk ergebenden Brausetablette als Darreichungsform zu finden. Ziel der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine neue Tablette zu schaffen, die sowohl als solche eingenommen, gekaut oder gelutscht werden kann, als auch in Wasser innerhalb von 30 bis 60 Sekunden zerfällt und eine wohlschmeckende Suspension oder Lösung er-

- 3 -

gibt. Weiteres Ziel der Erfindung ist es, die Tablette frei von Glucose oder Saccharose zu machen und gegebenenfalls auf die Verwendung von brausenden Zusätzen verzichten zu können.

Man teilt in der Regel alle Stoffe in leicht- oder schwerlösliche ein, was sprachlich deshalb nicht exakt ist, weil man eigentlich "viel" und "wenig" lösliche damit meint. Es macht nämlich einen grossen Unterschied aus, ob ein Stoff, von dem verhältnismässig viel in z.B. einem Liter Wasser gelöst werden kann, sich in diesem Wasser schnell ("leicht") oder langsam ("schwer") löst. Diesen Unterschied, dem bisher offensichtlich zu wenig Bedeutung beigemessen wurde, nutzt die Erfindung aus.

Dabei ist aber sogar noch eine weitere Stufe zu beachten: Gewöhnliche Saccharosekörner werden z.B. an der Oberfläche schnell angelöst, wobei sich eine konzentrierte Zuckerlösung ergibt, die das weitere Auflösen der Körner nur mehr langsam zulässt, wenn sie nicht z.B. durch Umrühren verteilt wird. Hat man hingegen einen Stoff wie z.B. geschmolzenes Mannitol (siehe unten), der an der Oberfläche nur langsamer aufgelöst wird, entsteht keine so konzentrierte Lösung; die gelösten Moleküle können rascher wegdiffundieren und das "Durchlösen" des Kornes ist dann unter Umständen rascher als beim Rohrzucker.

Ueberlegt man sich nämlich den Vorgang des Tablettenzerfalls genauer, dann spielt offensichtlich der Zeitablauf der Vorgänge eine grosse Rolle. Gleichgültig, ob es sich nun um eine Quellwirkung oder um eine kapillaraktive Wirkung handelt, muss sicherlich zuerst der Zerfalls-Hilfsstoff benetzt und vom Wasser durchdrungen werden, bevor die Begleitstoffe in Lösung zu gehen beginnen. Würden nämlich die Begleitstoffe schneller oder zumindest zugleich und im selben Ausmass in Lösung gehen, dann wird die Vo-

lumsverminderung, die durch das Auflösen der Begleitstoffe eintritt, den Zerfall der Tablette verhindern, bzw. die Wirksamkeit der Sprengmittel herabsetzen. Dazu kommt noch, dass wasserlösliche Stoffe beim Lösungsvorgang eher Binde-mittleigenschaften zeigen und auch bei kapillaraktiven Stoffen, wie erwähnt, den Zerfall behindern.

Es war daher bisher nur sehr schwer möglich, z.B. Kohlehydrate in rasch zerfallende Tablettenformen einzubringen, da dort das Auflösen der leicht wasserlöslichen Kohlehydrate fast alle Sprengmittel an ihrer Wirksamkeit hindert. Eine solche Tablette wird nun aber durch die Massnahmen des Kennzeichens des Anspruchs 1 geschaffen.

Es kann sich bei den Füllstoffkörnern um besonders grobe Kristalle (z.B. 0,2 bis 0,6 mm Korngrösse) oder um andere Kristallmodifikationen handeln, die langsamer in Lösung gehen, als feine Kristalle, bzw. als das üblicherweise vorliegende Pulver. Es ist auch möglich, die Körner leichtlöslicher Stoffe - z.B. mit Hilfe an sich bekannter Vakuumtechnologie - mit einem hauchdünnen Ueberzug eines pharmazeutisch unbedenklichen, langsam löslichen Materials, z.B. mit einem Kolloid oder Pseudokolloid oder dergleichen zu beschichten. Wesentlich ist immer, dass das Wasser zuerst an die in der gepressten Tablettenmischung vorhandenen Sprengmittelteilchen gelangt und diese zur Quellung und damit zum Sprengen der Tablette bringt, bevor die gegebenenfalls schnell löslichen Wirk- oder Füllstoffe von dem Wasser gelöst werden; die dann an den Kornoberflächen entstehende hochkonzentrierte Lösung könnte nämlich nicht mehr in die Sprengmittelkapillaren eindringen.

Es ist aber auch Sorge dafür zu tragen, dass die gegebenenfalls rasch quellenden Kolloide nicht vielleicht die aus der Kornoberfläche ragenden Sprengmittelteile mit einer undurchdringlichen Gallerte überziehen, bevor das

Sprengmittel zur Wirkung kommen konnte.

Vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemässen Tablette sind in den Ansprüchen 2 bis 9, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Tablette in Anspruch 10 beschrieben.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der gegenständlichen Erfindung sieht daher vor, dass der schnell lösliche Füllstoff durch Aufschmelzen, Abkühlen und Mahlen langsam löslich wird. Dabei ergeben sich zwei zusätzliche Vorteile:

- zum einen erhält die Oberfläche häufig eine unregelmässige, teilamorphe oder mikrokristalline Struktur (im Gegensatz zu den glatten, harten Kristallflächen), wodurch sich die Mischungen viel besser zu Tabletten verpressen lassen, oft sogar ohne Zusatz eines Bindemittels ("direct pressing material"); übliches Kristallgranulat lässt sich allein so gut wie nicht verpressen, sondern erfordert eigentlich immer ein Bindemittel. Der Bindemittelzusatz aber bedeutet in der Herstellung oft einen zusätzlichen Arbeitsgang;
- zum anderen kann das Sprengmittel gleich in die Schmelze eingetragen werden, so dass nach dem Abkühlen und Mahlen an den Kornbruchflächen freie Sprengmittelreste liegen, die ins Korninnere ragen. Die beim Tablettenpressen gebildete Kontaktfläche zwischen den einzelnen Körnern ist von den an der Oberfläche freiliegenden Sprengmittelteilchen unterbrochen. Tritt nun Wasser zwischen die Körner ein, quellen die Sprengmittelteilchen sofort und vereinzeln die Körner; diese werden dadurch rascher löslich, dass die ins jeweilige Korninnere ragenden Sprengmittelteilchen quellen und die Körner in kleinere Teilchen zersprengen. Dabei werden gleichzeitig die Wirk-

stoffe freigesetzt und gehen in Lösung oder Suspension.

Die Körner sollen daher in der Tablette nicht zu dicht gepackt sein, damit das Wasser in die Poren zwischen die Körner eindringen kann. Insbesondere wenn es sich ohne Bindemittelzusatz um eine rein elektrisch-mechanische Bindung zwischen den Körnern handelt, ist diese leichter aufzuheben als eine Bindung aus Kolloiden.

Ein besonders einprägsames Beispiel dafür ist Mannitol. Während sich pulverisiertes Mannitol, wie es im Handel erhältlich ist, sehr leicht und schnell in Wasser löst, kann man Mannitol langsam löslich machen, indem man es aufschmilzt, die Schmelze rasch abkühlen lässt und sie dann in speziellen Mühlen, z.B. zu Korngrößen zwischen 0,2 und 0,6 mm, vermahlt. Es liegt auf der Hand, dass normales Mannitol, das eine Korngrösse in der Größenordnung von 10 micron zeigt, schon aufgrund der grösseren Oberfläche rascher löslich sein wird als geschmolzenes Mannitol, das durch seine kompakte physikalische Struktur und die geringere Oberfläche der geschmolzenen Teilchen zwar ebenso leicht, aber eben langsamer wasserlöslich wird.

Wichtig ist natürlich auch, dass beim Verpressen von bindemittelfreien Körnern aus geschmolzenem Mannitol zu einer Tablette kein Magnesiumstearat als Gleitmittel zugesetzt werden braucht, das die Tablette an der Oberfläche hydrophobieren und ihren Zerfall beim späteren Kontakt mit Wasser ausserordentlich verlangsamen würde.

Es ist nun in sehr eleganter Weise möglich, die Auflösungsgeschwindigkeit eines derartigen Stoffes wie Mannitol noch weiter herabzusetzen, und zwar (paradoxiertweise) durch Hinzufügen eines Sprengmittels. Dazu wird geschmolzenes Mannitol mit einem Zusatz von beispielsweise 10-20 % hochgereinigter Mikrozellulose versehen. Diese Mikrozellulose

wird mit einem hochwirksamen Rührwerk in das geschmolzene Mannitol eingetragen, das Mannitol hernach wiederum abgeschreckt und vermahlen. Die Mikrozellulosepartikel werden an das bzw. in das Mannitol an-(ein-)geklammert, wodurch das Mannitol in der Schmelze noch kompakter und dadurch noch langsamer löslich wird. Presst man nun solche Partikel zu einer Tablette unter möglichem Zusatz eines weiteren Sprengmittels, dann wird unter Einwirkung von Wasser das an der Grenzfläche befindliche Zerfallsmittel rascher quellen als die An- oder Auflösung des durch das Schmelzen kompakter und daher ziemlich langsam löslich gewordenen Mannitols geschieht. Dadurch beginnt die Tablette sofort zu zerfallen, wobei sich die Mannitol-Partikel zunächst in Wasser verteilen und erst nachher auflösen. In eine solche Tablette können eine Vielzahl von Wirkstoffen eingearbeitet werden, die sich dann ebenfalls entweder auflösen oder in Wasser suspendiert werden; man erreicht so auch bei leicht wasserlöslichen Füllstoffen Zerfallsgeschwindigkeiten von 30 bis 60 Sekunden, trotzdem die Presslinge auf beispielsweise 10 bis 15 kp Härte überaus hart verpresst sein können.

Man hat zwar schon bisher Wirkstoffe schmelzversprüht (z.B. DE-A-2416,903), um sie besser tablettierbar zu machen. Nach der FR-A-2383659 werden verschiedene Polysaccharide in Mischung mit einem sauerstoffempfindlichen Wirkstoff durch Erhitzen auf 80 Grad C komprimiert, wobei aber in Wirklichkeit die Polysaccharide nicht schmelzen; man zerkleinert dann wieder und verbessert damit die Lagerfähigkeit des Wirkstoffes. Man hat dabei auch verschiedene Hilfsstoffe, wie z.B. Aromen, künstliche Süsstoffe, Verdickungs- oder Bindemittel, Antikleb- oder Gleitmittel, etc. zugesetzt, nicht aber l a n g s a m lösliche F ü l l s t o f f e, wie dies die erfindungsgemässen Vorteile bringt. Erfindungsgemäss hat sich allerdings gezeigt, dass bis zu maximal einem Drittel, vorzugsweise

allerdings maximal 20% der Gesamtmenge der Tablette auch aus den erwähnten Hilfsstoffen bestehen kann, von denen einige verhältnismässig schnell wasserlöslich sind.

Das neue Zerfallsprinzip hat eine wesentliche Bedeutung im Aufbau neuer Komprimat-Systeme, die eine zweifache Anwendung erlauben. Man kann nun solche Komprimat, wenn gewünscht, in einer verhältnismässig sehr geringen Menge Wasser zum Zerfall bringen, wobei sich innerhalb von 30 bis 60 Sekunden eine Suspension der Tabletteninhaltsstoffe bildet; man kann sie aber auch schlucken, kauen oder lutschen.

Der Effekt ist auch deshalb bemerkenswert, weil eine derartige Tablette im Mund ein ganz anderes Verhalten zeigt. Hier kommt es nämlich durch die geringe Feuchtigkeitsmenge des Speichels nicht zum Zerfall, sondern die Tablette benimmt sich wie eine normale Kau- oder Lutschtablette, die angenehm einzunehmen ist.

Der Vorzug des Systems liegt darin, dass es erstens in der Anwendung und Herstellung billig ist und vor allem geschmacklich jede Variationsbreite erlaubt. Die neuerdings viel verwendeten quervernetzten Polyvinylpyrrolidone, die die Bildung ähnlicher Systeme erlauben, haben den Nachteil eines hohen Preises und eines sandigen Geschmacks, der bei der Einnahme sehr störend wirkt. Ausserdem versagen solche quervernetzte Polyvinylpyrrolidone in Anwesenheit leicht (schnell) löslicher Substanzen.

Die Variationsbreite des soeben geschilderten Verfahrens ist enorm. Viele Kohlehydrate (wie übrigens auch sehr viele Wirkstoffe) lassen sich ohne Zersetzung aufschmelzen und dabei mit Sprengmitteln versetzen. Man lässt die Schmelze dann erstarren und mahlt auf die gewünschte, für die Verpressung zu den betreffenden Tabletten optimale

Korngrösse. Im allgemeinen genügen wenige Vorversuche, um für ein gewünschtes System ein passendes Modell zu finden.

Es liegt auf der Hand, dass vermittels dieses Systems eine grosse Reihe von Zerfallstabletten aufgebaut werden kann, weil nahezu sämtliche Sprengmittel, die bisher zum Zerfall von Tabletten verwendet werden, im Falle ihrer Temperaturverträglichkeit in die Schmelze von Kohlehydraten eingearbeitet werden können. Ausserdem sind solche Systeme relativ unempfindlich im Auflöseverhalten gegen Süss- und Aromastoffe und können daher zur Herstellung wohlschmeckender Produkte dienen.

Hervorzuheben ist noch, dass solche Systeme aufgrund der geringeren Oberfläche und der höheren Kompaktheit (Dichtigkeit) der Schmelzgranulate wesentlich weniger feuchtigkeitsempfindlich sind als normale Zerfallstabletten. Der Grund liegt natürlich darin, dass auch normale Luftfeuchtigkeit auf die geringere Oberfläche der Schmelzkomprimat weniger einwirken kann als auf komprimierte Teilchen kleinerer Korngrösse.

Die erfindungsgemässen Füllstoffe mit Sprengmittel können in ganz zweckmässiger Weise auch für die Herstellung der nicht brausenden Schicht von Mehrschicht-Brausetabletten Verwendung finden. In der modernen Heilkunde ist man nämlich in zunehmendem Masse bestrebt, pharmazeutische Wirkstoffe in Brausetabletten unterzubringen, weil die orale Einnahme von Tabletten, insbesondere wenn es sich um hohe Dosen handelt, bei vielen Patienten auf Schwierigkeiten stösst, während Brauselimonaden gern getrunken werden; weiters kann auf diese Weise die an sich erwünschte zusätzliche Einnahme einer ausreichenden Menge Wassers sichergestellt werden.

Nun hat es sich leider gezeigt, dass verschiedene Wirk-

stoffe nebeneinander und/oder in Brausemischungen gar nicht oder nur beschränkt stabil sind. Man hat daher auch schon vorgeschlagen, eine Mehrschichttablette vorzusehen, bei der die Brausemischung und/oder ein Wirkstoff in einer, der oder die anderen Wirkstoff(e) in einer anderen Schicht angeordnet sind. Diese Lösung scheidet aber in vielen Fällen aus, weil die in der anderen Schicht angeordneten Wirkstoffe, insbesondere in der gepressten Form, nicht so schnell wasserlöslich sind, wie die Brausemischung sich auflöst.

Bildet man nun die brausemittelfreie Schicht in erfindungsgemässer Weise aus, dann dringt in derselben Zeit, in der die Brauseschicht sich auflöst, das Wasser durch die Dochtwirkung des Sprengmittels auch in die keine Brausemischung enthaltende Tablettenschicht ein und zersprengt diese.

Will man z.B. Acetylsalicylsäure in einer natriumarmen Brausetablette unterbringen, ist dies deswegen schwierig, weil sie unter Einwirkung des stärker alkalisch reagierenden Kalziumcarbonates stärker verseift wird. Man kann daher z.B. die Brausemischung in der einen Schicht, die Acetylsalicylsäure in der anderen, brausemittelfreien Schicht unterbringen, was aber nur dann sinnvoll ist, wenn diese letztere Schicht erfindungsgemäss aufgebaut ist. Ansonsten bestünde die Gefahr, dass die brausemittelfreie Schicht nicht so schnell zerfällt wie die brausemittelhaltige Schicht sich auflöst und daher als Einzeltablette übrig bleibt, während sich die erste Schichte beim Brausen von dieser zweiten Schichte löst. Dazu kommt noch, dass die Acetylsalicylsäure Kohlensäure benötigt, um sich aufzulösen, da sie von sich aus hydrophob und dadurch relativ schwer löslich ist.

Besonders zweckmässig ist es in diesem Fall, wenn eine

brausemittelfreie Schicht auf beiden Seiten von je einer eine Brausemischung enthaltenden Schicht bedeckt ist, weil dann auf jeden Fall auch auf der Unterseite der brausemittelfreien Schicht Kohlensäure gebildet wird und ein zusätzlicher "Rühreffekt" für das Zerfallen und Auflösen der brausemittelfreien, sprengmittelhaltigen Mittelschicht besteht. Bei nur einseitiger Brausemittelschicht "schwimmt" diese nämlich immer auf der Oberseite und der Rühreffekt für die darunter hängende brausemittelfreie Schicht unterbleibt.

Beispiel 1:

90 Teile Mannitol werden bei 180 Grad im Oelbad geschmolzen; mittels eines hochwirksamen Rührwerks werden 10 Teile Mikrozellulose in der Schmelze suspendiert. Die Schmelze wird auf gekühlte Tassen gegossen, wo sie alsbald erstarrt. Die Zerkleinerung der Masse erfolgt durch eine Messermühle. Vorzugsweise werden die Partikel zwischen 0,2 und 0,6 mm verwendet. 400 mg dieser Mannitol-Zellulose-Schmelze werden nun mit 200 mg Erythromycinsuccinat und weiteren 50 mg Mikrozellulose versetzt und ohne weiteren Bindemittelzusatz tablettiert. Die Tablette gibt mit einem Stempel von 12 mm Durchmesser eine Härte von etwa 10kg und zerfällt in Wasser innerhalb von 15-30 Sekunden. Die Zugabe von Aromastoffen und Süsstoffen verändert die Zerfallsgeschwindigkeit und die Eigenschaften der Tablette nicht.

Beispiel 2:

200 mg Penicillin V werden mit 300 mg des Mannitol-Zellulose-Produktes aus Beispiel 1, 50 mg Stärke und 30 mg Fumarsäure, sowie mit üblichen Aroma- und Süsstoffen verpresst. Die Härte der Tablette beträgt 10 kg, die Zerfallszeit 20-30 Sekunden.

Beispiel 3:

Besonders vorteilhaft kann auch Stärke in die Mannitol-Schmelze eingebaut werden. 92 Teile Mannitol werden bei 180 Grad geschmolzen; man bringt nun langsam 8 Teile Kartoffelstärke ein und suspendiert sie durch Rühren. Hier ergibt sich der weitere Vorteil, dass das in der Stärke enthaltene Wasser verdampft, wodurch die Stärke trocknet und ausserordentlich zerfallswirksam wird. Die Masse wird wiederum gekühlt und die erstarrte Schmelze zu Partikeln zwischen 0,2 und 0,5 mm gemahlen.

Mit diesem System lassen sich vornehmlich hydrophobe Produkte verarbeiten, wie beispielsweise Vitamin-E-Adsorbate. Zum Beispiel werden 400 mg 50%iges Vitamin-E-Adsorbat an Gelatine und 1000 mg des Mannitol-Stärkeproduktes mit Geschmacks- und Süsstoffen zu einer Tablette verpresst. Die Härte der Tablette beträgt 8 kg, die Zerfallszeit 20 Sekunden.

Beispiel 4:

90 Teile Zitronensäure, wasserfrei, werden bei 150 Grad geschmolzen; man bringt in die Schmelze 10 Teile feindisperses Siliziumoxyd ein und schreckt ab. Das erhaltene Produkt wird zu einer Korngrösse von 0,2 bis 0,5 mm vermahlen.

Aus diesem Produkt lassen sich Zerfallstabletten aufbauen, die beispielsweise aus 3 Teilen der Mannitol-Zellulose-Schmelze aus Beispiel 1, 1 Teil der oben erwähnten Zitronensäure-Siliziumoxyd-Schmelze und 1 Teil Vitamin C, sowie zusätzlich 0,2 Teilen Microzellulose bestehen.

Die Mischung wird zu Tabletten verpresst, die innerhalb von 30 bis 45 Sekunden in ihre Bestandteile zerfallen. Würde die leicht (schnell!) lösliche Zitronensäure in nicht-geschmolzener Form eingesetzt, dann würde der Tablettenzerfall ausserordentlich verlangsamt.

Beispiel 5:

Auch Adipinsäure kann ähnlich wie Zitronensäure behandelt werden, wobei die Schmelze sowohl mit Zellulose als auch mit Aerosil im Verhältnis von 10 bis 20 % versetzt werden kann. Wird eine mikrozellulosehaltige Schmelze mit diesen Bestandteilen abgeschreckt und zu einer Korngrösse von 0,2 bis 0,5 mm vermahlen, dann eignet sie sich ebenso wie Zitronensäure zum Ansäuern von leicht zerfallenden Instant- Tabletten.

Beispiel 6:

Auch pharmazeutische Wirkstoffe können auf ähnliche Weise behandelt werden:

80 Teile Cyclandelat werden auf 60 Grad erhitzt, und 20 Teile Mikrozellulose werden in die Schmelze eingetragen. Das Produkt wird auf -50 Grad abgekühlt und in gekühlten Mühlen zu einer Korngrösse von etwa 0,5 mm vermahlen.

Verpresst man ein derartiges Mahlgut in Mischung mit 20 bis 30 % Stärke, dann erhält man Tabletten, die in Wasser sofort zerfallen, wobei das frei werdende Cyclandelat in feinsten Form verteilt wird, weil die in den Schmelzkörnern vorhandene Mikrozellulose sie weiter zersprengt.

Beispiel 7:

60 Teile Xylit werden bei 160 Grad mit 40 Teilen Stärke verrührt und abgeschreckt. Das erhaltene Gut wird zu Teilchen von 0,2 bis 0,5 mm vermahlen und ergibt mit einem weiteren Zusatz von 10 bis 20 % Stärke und üblichen Wirk-, Aroma- und/oder Süsstoffen harte Tabletten, die in einem Zeitraum von 30 - 40 Sekunden zerfallen, sofern die Wirk-, Aroma- oder Süsstoffe nicht schnell löslich sind.

P A T E N T A N S P R U C H E

1. Wenigstens je einen langsam, bzw. schwer löslichen pharmazeutischen Wirkstoff und ein Sprengmittel enthaltende Tablette, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich wenigstens einen Füllstoff in einer solchen Form und/oder Grösse vorliegen, die beim Kontakt mit Wasser von Raumtemperatur so langsam löslich ist, dass die Wasseraufnahme und Wirkung des Sprengmittels nicht beeinträchtigt wird.
2. Tablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Füllstoffkörner von einer Schicht eines langsam löslichen Stoffes, insbesondere eines Kolloids oder Pseudokolloids überzogen sind.
3. Tablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Füllstoffkörner aus einer - vorzugsweise auf 0,1 bis 0,6 mm Korngrösse - zerkleinerten Schmelze bestehen.
4. Tablette nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Füllstoffkörner aus wenigstens einer der Substanzen Mannitol, Sorbitol und Xylitol besteht.
5. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Füllstoffkörner aus wenigstens einer der Substanzen Zitronensäure und Adipinsäure besteht.
6. Tablette nach einem der Ansprüche 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Schmelzgranulat wenigstens einen bei der Schmelztemperatur und -dauer stabilen Wirkstoff enthält.

7. Tablette nach einem der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Schmelzgranulat wenigstens ein Sprengmittel enthält.
8. Tablette nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein Schmelzgranulat mit wenigstens einem anderen Schmelzgranulat und/oder wenigstens einem Sprengmittel in Mischung vorliegt.
9. Tablette nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ausser dem Wirkstoff, dem Sprengmittel und dem Füllstoff höchstens ein Drittel, vorzugsweise höchstens 20% (auf Gesamtmenge bezogen) leicht löslicher Hilfsstoffe enthalten sind.
10. Mehrschichttablette, enthaltend wenigstens eine Schicht in Form einer Tablette nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens auf einer Seite von einer Brausemischung enthaltenden Schicht abgedeckt ist.
11. Verfahren zur Herstellung einer Tablette nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff und/oder Füllstoff bei einer Temperatur unterhalb seiner Zersetzungstemperatur aufgeschmolzen wird, dass gegebenenfalls hierauf in der Schmelze Sprengmittel und/oder andere Wirk- und/oder Füllstoffe unter Rühren verteilt bzw. suspendiert werden, und dass die Schmelze schliesslich abgekühlt, insbesondere abgeschreckt und bei einer Temperatur unterhalb ihres Erweichungspunktes auf die gewünschte Korngrösse zerkleinert wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No **PCT/EP86/00551**

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl ⁴ : A 61 K 9/20; A 61 K 9/46																										
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: right; margin-right: 100px;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%; border: none; vertical-align: top;"> Classification System Int.Cl⁴ </td> <td style="border: none; vertical-align: top;"> Classification Symbols A 61 K </td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸ </div>			Classification System Int.Cl ⁴	Classification Symbols A 61 K																						
Classification System Int.Cl ⁴	Classification Symbols A 61 K																									
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category [*]</th> <th style="width: 70%;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>GB,A,825892 (I.C.I.) 23 December 1959, see the whole document; cited in the application --</td> <td style="text-align: center;">11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>FR,A,2383659 (SOC.BERRI-BALZAC) 13 October 1978, see the whole document</td> <td style="text-align: center;">1,3,4,6,7,11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td>cited in the application --</td> <td style="text-align: center;">2,10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td>GB,A,974917 (WARNER-LAMBERT PHARM.CO.) 11 November 1964, see page 1, lines 11-36 page 2, lines 61-78; pages 6,7; examples XX-XXII --</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td>FR,A,2552308 (GERGELY) 29 March 1985, see page 13, lines 4-17 --</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>EP,A,0052076 (CIBA GEIGY) 19 May 1982 cited in the application --</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>DE,A,2416903 (BAYER AG) 09 October 1975, see page 6, example 2 cited in the application -----</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	GB,A,825892 (I.C.I.) 23 December 1959, see the whole document; cited in the application --	11	X	FR,A,2383659 (SOC.BERRI-BALZAC) 13 October 1978, see the whole document	1,3,4,6,7,11	Y	cited in the application --	2,10	Y	GB,A,974917 (WARNER-LAMBERT PHARM.CO.) 11 November 1964, see page 1, lines 11-36 page 2, lines 61-78; pages 6,7; examples XX-XXII --	2	Y	FR,A,2552308 (GERGELY) 29 March 1985, see page 13, lines 4-17 --	10	A	EP,A,0052076 (CIBA GEIGY) 19 May 1982 cited in the application --		A	DE,A,2416903 (BAYER AG) 09 October 1975, see page 6, example 2 cited in the application -----	
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																								
X	GB,A,825892 (I.C.I.) 23 December 1959, see the whole document; cited in the application --	11																								
X	FR,A,2383659 (SOC.BERRI-BALZAC) 13 October 1978, see the whole document	1,3,4,6,7,11																								
Y	cited in the application --	2,10																								
Y	GB,A,974917 (WARNER-LAMBERT PHARM.CO.) 11 November 1964, see page 1, lines 11-36 page 2, lines 61-78; pages 6,7; examples XX-XXII --	2																								
Y	FR,A,2552308 (GERGELY) 29 March 1985, see page 13, lines 4-17 --	10																								
A	EP,A,0052076 (CIBA GEIGY) 19 May 1982 cited in the application --																									
A	DE,A,2416903 (BAYER AG) 09 October 1975, see page 6, example 2 cited in the application -----																									
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>																										
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> Date of the Actual Completion of the International Search 16 December 1986 (16.12.86) </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> Date of Mailing of this International Search Report 06 February 1987 (06.02.87) </td> </tr> <tr> <td style="border: none; vertical-align: top;"> International Searching Authority European Patent Office </td> <td style="border: none; vertical-align: top;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search 16 December 1986 (16.12.86)	Date of Mailing of this International Search Report 06 February 1987 (06.02.87)	International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer																				
Date of the Actual Completion of the International Search 16 December 1986 (16.12.86)	Date of Mailing of this International Search Report 06 February 1987 (06.02.87)																									
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer																									

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/EP 86/00551 (SA 14802)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 08/01/87

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A- 825892		None	
FR-A- 2383659	13/10/78	DE-A, C 2810141	28/09/78
GB-A- 974917		None	
FR-A- 2552308	29/03/85	SE-A- 8404841	29/03/85
		GB-A- 2148117	30/05/85
		DE-A- 3434774	02/05/85
		JP-A- 60092378	23/05/85
		AT-A- 381451	27/10/86
EP-A- 0052076	19/05/82	GB-A, B 2086725	19/05/82
		JP-A- 57109715	08/07/82
		AU-A- 7738281	20/05/82
		CA-A- 1178202	20/11/84
		AU-B- 552861	26/06/86
DE-A- 2416903	09/10/75	NL-A- 7504054	08/10/75
		BE-A- 827560	06/10/75
		FR-A, B 2274280	09/01/76
		LU-A- 72206	02/03/76
		GB-A- 1480188	20/07/77
		US-A- 4086346	25/04/78

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 86/00551

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. 4 A 61 K 9/20; A 61 K 9/46		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	GB, A, 825892 (I.C.I.) 23. Dezember 1959, siehe das ganze Dokument (In der Anmeldung erwähnt) --	11
X	FR, A, 2383659 (SOC. BERRI-BALZAC) 13. Oktober 1978, siehe das ganze Dokument	1, 3, 4, 6, 7, 11
Y	(In der Anmeldung erwähnt) --	2, 10
Y	GB, A, 974917 (WARNER-LAMBERT PHARM.CO.) 11. November 1964, siehe Seite 1, Zeilen 11-36; Seite 2, Zeilen 61-78; Seiten 6, 7; Beispiele XX-XXII --	2
Y	FR, A, 2552308 (GERGELY) 29. März 1985, siehe Seite 13, Zeilen 4-17 --	10
		./.
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰.</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. Dezember 1986		06 FEB 1987
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		M. VAN MOL

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP, A, 0052076 (CIBA GEIGY) 19. Mai 1982 (In der Anmeldung erwähnt)	
A	DE, A, 2416903 (BAYER AG) 9. Oktober 1975, siehe Seite 6; Beispiel 2 (In der Anmeldung erwähnt)	

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 86/00551 (SA 14802)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 08/01/87

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB-A- 825892		Keine	
FR-A- 2383659	13/10/78	DE-A, C 2810141	28/09/78
GB-A- 974917		Keine	
FR-A- 2552308	29/03/85	SE-A- 8404841	29/03/85
		GB-A- 2148117	30/05/85
		DE-A- 3434774	02/05/85
		JP-A- 60092378	23/05/85
		AT-A- 381451	27/10/86
EP-A- 0052076	19/05/82	GB-A, B 2086725	19/05/82
		JP-A- 57109715	08/07/82
		AU-A- 7738281	20/05/82
		CA-A- 1178202	20/11/84
		AU-B- 552861	26/06/86
DE-A- 2416903	09/10/75	NL-A- 7504054	08/10/75
		BE-A- 827560	06/10/75
		FR-A, B 2274280	09/01/76
		LU-A- 72206	02/03/76
		GB-A- 1480188	20/07/77
		US-A- 4086346	25/04/78

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82